

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



BZ

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/00		A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/09964 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. März 1999 (04.03.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05454		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1998 (27.08.98)		(30) Prioritätsdaten: 197 37 348.8 27. August 1997 (27.08.97) DE	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).		(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): VULPESCU, Dan-Gabriel [DE/DE]; Parkstrasse 11, D-27580 Bremerhaven (DE). FREUDENSPRUNG, Brigitte [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).	
(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION			
(54) Bezeichnung: NEUE PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG			
(57) Abstract <p>The invention relates to a new pharmaceutical composition containing clindamycin and clotrimazol used for the treatment of vaginal infections.</p>			
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft eine neue pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Clindamycin und Clotrimazol zur Anwendung bei vaginalen Infektionen.</p>			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

Neue pharmazeutische Zusammensetzung

Die Erfindung betrifft eine neue pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend eine Kombination aus Clindamycin und Clotrimazol zur vaginalen Anwendung bei bakteriellen Infektionen, Pilz- oder Mischinfektionen der Vagina.

Herkömmliche Therapien zur Behandlung von bakteriellen vaginalen Infektionen, wie z.B. bakterielle Vaginose, die durch das Zusammenwirken von Gardnerella vaginalis und anaeroben Bakterien zustande kommen, sehen Behandlungen mit Chemotherapeutika mit Wirkung auf Anaerobier und Protozoen, wie z.B: Metronidazol oder Tinidazol oder aber die Behandlung mit einem Antibiotikum wie Amoxicillin oder Clindamycin vor. Die Behandlung erfolgt entweder oral oder durch lokale, vaginale Applikation.

Die orale Therapie mit einem dieser Wirkstoffe besitzt erhebliche Nachteile, wie z.B. das Auftreten von erheblichen Nebenwirkungen oder aber auch unerwünschte Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln. Zudem steht Metronidazol im Verdacht, kanzerogenes Potential zu haben. Eine Lokaltherapie ist auf jeden Fall einer systemischen Therapie vorzuziehen, um eine systemische Belastung des Körpers zu vermeiden.

Bisherige lokale Therapien mit Metronidazol sahen Dosierungen von 500 bis 1000 mg Metronidazol als Einmalgabe vor oder bei einer 5-Tage Therapie 200-500 mg Metronidazol pro Tag. Wird der Wirkstoff in einer halbfesten Zubereitung, wie z.B. als Gel oder Creme verabreicht, sind Gaben von ca. 100 mg pro Tag üblich. Analoge Mengen werden mit dem

Wirkstoff Clindamycin angewandt. Jedoch werden auch bei der Lokaltherapie die gleichen oder ähnliche Nebenwirkungen beschrieben wie bei der oralen Anwendung der Wirkstoffe.

Ein wesentlicher Nachteil der oben beschriebenen Therapien mit einem Antibiotikum oder einem Chemotherapeutikum ist, daß sowohl bei oraler als auch bei lokaler Therapie häufig eine sekundäre Infektion z. B. Vaginalcandidose oder eine Mischinfektion innerhalb des Folgemonats auftreten kann, wodurch eine erneute Behandlung mit einem weiteren Medikament erforderlich wird. Eine sehr genaue und aufwendige Diagnose ist dann notwendig, um festzustellen, welche Art einer Kolpitis vorliegt, damit medikamentös richtig behandelt werden kann.

Eine der wohl am häufigsten auftretende Folgeinfektion ist die Vaginalcandidose, eine Pilzinfektion, die eine Behandlung mit einem Antimykotikum, wie z.B. Clotrimazol erforderlich macht.

Clotrimazol ist ein Lokal-Antimykotikum mit einem breitem Wirkungsspektrum, das viele humanpathogene Pilze umfaßt. In der Gynäkologie wird Clotrimazol vorwiegend zur Behandlung von vulvovaginalen Infektionen durch Hefe- oder Sproßpilze als Monotherapie eingesetzt. Bei der lokalen Therapie mit Clotrimazol werden Dosierungen von 500 mg bei der Einmalapplikation vorgesehen. Mehrtägige Behandlungstherapien werden mit Dosierungen von ca. 100-200 mg Clotrimazol durchgeführt.

Es ist des weiteren bekannt, daß neben der antimykotischen Wirkung Clotrimazol eine geringe antibakterielle Wirkung besitzt.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung vaginaler Erkrankungen bereit zu stellen, bei der die Nebenwirkungen reduziert sind und mit der die Behandlung einfacher und effizienter wird.

Dies konnte durch eine neue pharmazeutische Zusammensetzung, die als aktive Bestandteile die Wirkstoffe Clindamycin und Clotrimazol enthält, erreicht werden.

Dabei wurde überraschenderweise gefunden, daß geringere Dosierungen erforderlich sind, als bei der Behandlung mit den einzelnen Wirkstoffen. Die Kombination zeigt einen deutlichen

synergistischen Effekt. Während nach dem Stand der Technik Clindamycin bei der Lokaltherapie in Dosismengen von 100-200 mg pro Tag zu verabreichen ist, um eine vollständige Ausheilung der Erkrankung zu erzielen, kann bei der neuen Kombination die Clindamycindosis auf 10-80 mg, vorzugsweise auf 20-50 mg reduziert werden. Je nach Schwere der Erkrankung werden Dosismengen von 10-80 mg, vorzugsweise von 20-50 mg Clindamycin in Kombination mit 50-150 mg, vorzugsweise mit 50-100 mg Clotrimazol verabreicht.

Vorzugsweise ist die neue pharmazeutische Zusammensetzung zur lokalen Verwendung bei der Behandlung von vaginalen Infektionen bestimmt.

Die pharmazeutische Zusammensetzung kann neben den aktiven Bestandteilen pharmazeutische annehmbare Träger oder Hilfsstoffe enthalten. Bevorzugte Darreichungsformen sind Vaginalsuppositoria, Vaginaltabletten, Vaginalovula, Vaginalringe oder halbfeste Vaginalzubereitungen wie Salbe, Creme oder Gel.

Unter üblichen Tablettenhilfsstoffen werden hier die nachstehenden verstanden:

Stärke, z.B. Maisstärke, Reisstärke, Kartoffelstärke, Weizenstärke, Milchzucker (Lactose), Glucose, Saccharose, mikrokristalline Cellulose, Siliciumdioxid kolloidal, Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talcum, Polyvinylpyrrolidon (linear und quervernetzt), Natriumchlorid, Polyethylenglycol, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Gelatine, Calciumphosphat, Cellulose, Mannit, Natriumcarboxymethylstärke, Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Calciumcarbonat, Natriumcarboxymethylcellulose (linear und quervernetzt) und Magnesiumstearat.

Weitere Tablettenhilfsstoffe siehe „Die Tablette, Grundlagen und Praxis des Tablettierens, Granulierens und Dragierens“ von W.A. Ritschel, S.85-144, sowie „Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe“ verfaßt von einer Arbeitsgruppe der Firma Ciba-Geigy, Hoffmann-La Roche und Sandoz, Basel 1974.

Unter üblichen Hilfsstoffen für Cremes werden hier die nachstehenden verstanden:

Sorbitanmonostearat, Polysorbat 60, Cetylpalmitat, Paraffin, Cetylstearylalkohol, Benzylalkohol, Siliciumdioxid, Triacetin, Isopropylmonostearat, Polyethylenglycol,

Glycerolmonostearat, Polyacrylsäure, Natriumhydroxid, Docusat-Natrium, Dimethicon, Triglyceride, Octyldecanol und Octyldodecanol.

Unter üblichen Hilfsstoffen für Ovula werden hier die nachstehenden verstanden:

Gelatine, Glycerol, Polyethylenglycol, Hartfett, Cetostearylalkoholpolyethylenglycolether, Natriumdodecylsulfat, Glycerol(mono,di,tri)fettsäureester(C12-C18)-Polyethylenglycoldodecylether Gemisch, Paraffin, Ethyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat und Vaseline.

Die Vaginaltabletten können in Form von Einschicht-, Zweischicht- oder Dreischichttabletten oder als Tabletten mit Brausesatz vorliegen.

Die aktiven Bestandteile der neuen Zusammensetzung liegen in Konzentrationen von 10-80 mg Clindamycin und 50-150 mg Clotrimazol, vorzugsweise 20-50 mg Clindamycin und 50-100 mg Clotrimazol, insbesondere in 20 mg Clindamycin und 100 mg Clotrimazol pro Anwendung bzw. Dosiseinheit vor.

Die neue Kombination kann zur Behandlung einer Vielzahl von vaginalen Erkrankungen eingesetzt werden. So können die am häufigsten auftretende Kolpitiden, die Candida-Kolpitis (Pilzinfektion) und die bakterielle Vaginose (bakterielle Mischinfektion) erfolgreich behandelt werden.

Des weiteren erlaubt die erfindungsgemäße Kombination die Behandlung sogenannter Mischinfektionen, die durch Bakterien und Pilze hervorgerufen werden. Bei der Applikation der erfindungsgemäßen Kombination werden gleichzeitig beide Krankheitserreger bekämpft.

Unklare Infektionen erfordern üblicherweise äußerst aufwendige diagnostische Bestimmungen. Bei der Behandlung solcher Erkrankungen mit der Kombination aus Clindamycin und Clotrimazol reduziert sich dieser Aufwand erheblich, da es praktisch unerheblich ist, welche Art der Kolpitis vorliegt.

Bei der Monotherapie einer Infektion mit einem Antibiotikum nach dem Stand der Technik ist die am häufigsten auftretende Sekundärinfektion eine Candidose. Mit dem Einsatz der

erfindungsgemäßen Kombination bei der Behandlung lassen sich solche Sekundärinfektionen verhindern. Dadurch erübrigt sich eine weitere Behandlung, die zum einen für den Patienten sehr unerfreulich und mit einer verlängerten Behandlungsdauer verbunden ist und zum anderen kann durch die Kombinationstherapie vom gesundheitspolitischen Standpunkt der finanzielle Aufwand deutlich verringert werden.

Die Erfindung wird durch nachstehende Beispiele näher erläutert, ohne aber den Erfindungsumfang damit einzuschränken.

Beispiel 1:

Einschichttablette

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin-HCL (entspricht 20 mg Clindamycin)	22,7 mg
Lactose D20	265,0 mg
Maisstärke	33,3 mg
Hydroxypropylcellulose (HPC) (Klucel EF)	2,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	30,0 mg
Milchsäure	41,0 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	128,0 mg
Kollidon CL	12,0 mg
Aerosil 200	7,0 mg
Magnesiumstearat	7,0 mg

Clotrimazol, Clindamycin-HCl, Lactose, ein Teil der Maisstärke, HPC, Calciumlactat und Milchsäure werden in einem Wirbelschichtgranulator granuliert. Das erhaltene Granulat sowie der restliche Teil der Maisstärke, Kollidon, mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat und Aerosil werden durch ein Zwangssieb (1,25 mm) gegeben und in einem Containermischer homogenisiert. Die erhaltene Mischung wird auf einer Rundlauftablettenmaschine zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 2:

Einschichttablette :

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin-HCL (entspricht 20 mg Clindamycin)	22,7 mg
Lactose D20	265,0 mg
Maisstärke	33,3 mg
HPC (Klucel EF)	2,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	90,0 mg
Milchsäure	35,0 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	128,0 mg
Kollidon CL	12,0 mg
Aerosil 200	7,0 mg
Magnesiumstearat	7,0 mg

Mit den vorstehend angegebenen Bestandteilen wird eine Tablette in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 3:

Einschichttablette:

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin-HCL (entspricht 20 mg Clindamycin)	22,7 mg
Lactose D20	795,3 mg
Maisstärke	100,0 mg
HPC (Klucel EF)	5,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	30,0 mg
Milchsäure	70,0 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	384,5 mg
Kollidon CL	35,0 mg

Aerosil 200	23,0 mg
Magnesiumstearat	22,5 mg

Clotrimazol, Clindamycin-HCl, Lactose, ein Teil der Maisstärke, ein Teil der mikrokristallinen Cellulose, HPC, Calciumlactat und Milchsäure werden in einem Wirbelschichtgranulator granuliert. Das erhaltene Granulat sowie der restliche Teil der Maisstärke und der mikrokristallinen Cellulose, Kollidon, Magnesiumstearat und Aerosil werden durch ein Zwangssieb (1,25 mm) gegeben und in einem Containermischer homogenisiert. Die erhaltene Mischung wird auf einer Rundlauftablettenmaschine zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 4:

Zweischichttablette:

	1. Schicht	2. Schicht
Clotrimazol	100,0 mg	-----
Clindamycin-HCL (entspricht 20 mg Clindamycin)	-----	22,7 mg
Lactose D20	265,0 mg	265,0 mg
Maisstärke	33,0 mg	33,6 mg
HPC (Klucel EF)	2,0 mg	2,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	90,0 mg	10,0 mg
Milchsäure	35,0 mg	23,0 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	128,0 mg	128,0 mg
Kollidon CL	12,0 mg	12,0 mg
Aerosil 200	7,0 mg	7,7 mg
Magnesiumstearat	7,0 mg	7,0 mg

Mit den oben genannten Bestandteilen wird zum einen ein Granulat für die erste Schicht und zum anderen ein Granulat für die zweite Schicht analog Beispiel 1 hergestellt und zu einer Zweischichttablette verpreßt.

Beispiel 5:

Zweischichttablette:

	1. Schicht	2. Schicht
Clotrimazol	100,0 mg	-----
Clindamycin-HCL (entspricht 20 mg Clindamycin)	-----	22,7 mg
Lactose D20	265,0 mg	265,0 mg
Maisstärke	33,0 mg	33,6 mg
HPC (Klucel EF)	2,0 mg	2,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	90,0 mg	-----
Milchsäure	35,0 mg	-----
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	128,0 mg	128,0 mg
Kollidon CL	12,0 mg	12,0 mg
Aerosil 200	7,0 mg	7,7 mg
Magnesiumstearat	7,0 mg	7,0 mg

Mit den vorstehend angegebenen Bestandteilen wird eine Tablette in Analogie zu Beispiel 4 hergestellt.

Beispiel 6:

Einschichttablette:

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin-HCL (entspricht 10 mg Clindamycin)	11,4 mg
Lactose D20	265,0 mg
Maisstärke	33,6 mg
HPC (Klucel EF)	2,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	90,0 mg
Milchsäure	35,0 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	128,0 mg

Kollidon CL	12,0 mg
Aerosil 200	7,0 mg

Mit den vorstehend angegebenen Bestandteilen wird eine Tablette in Analogie zu Beispiel 1 hergestellt.

Beispiel 7:

Zweischichttablette:

	<i>1. Schicht</i>	<i>2. Schicht</i>
Clotrimazol	150,0 mg	-----
Clindamycin-HCL (entspricht 30 mg Clindamycin)	-----	34,1 mg
Lactose D20	280,0 mg	280,0 mg
Maisstärke	40,0 mg	38,9 mg
HPC (Klucel EF)	3,0 mg	3,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	100,0 mg	-----
Milchsäure	40,0 mg	-----
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	140,0 mg	135,0 mg
Kollidon CL	15,0 mg	15,0 mg
Aerosil 200	9,0 mg	9,0 mg
Magnesiumstearat	9,0 mg	9,0 mg

Mit den vorstehend angegebenen Bestandteilen wird eine Tablette in Analogie zu Beispiel 4 hergestellt.

Beispiel 8:**Dreischichttablette:**

	<i>1. Schicht</i>	<i>3. Schicht</i>
Clotrimazol	100,0 mg	-----
Clindamycin-HCL (entspricht 20 mg Clindamycin)	-----	22,7 mg
Lactose D20	265,0 mg	265,0 mg
Maisstärke	33,0 mg	33,6 mg
HPC (Klucel EF)	2,0 mg	2,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	90,0 mg	-----
Milchsäure	35,0 mg	-----
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	128,0 mg	128,0 mg
Kollidon CL	12,0 mg	12,0 mg
Aerosil 200	7,0 mg	7,7 mg
Magnesiumstearat	7,0 mg	7,0 mg

Die zweite Schicht stellt eine Zwischenschicht dar, die sich zwischen der ersten und dritten Schicht befindet.

Zwischenschicht:

Lactose (Tablettose)	58,7 mg
Avicel PH 102	30,0 mg
Aerosil	0,5 mg
Magnesiumstearat	0,8 mg
Maisstärke	10,0 mg

Beispiel 9:

Zweischichttablette:

	1. Schicht	2. Schicht
Clotrimazol	100,0 mg	-----
Clindamycin-HCL (entspricht 20 mg Clindamycin)	-----	22,7 mg
Lactose D20	265,0 mg	93,7 mg
Maisstärke	33,0 mg	20,0 mg
HPC (Klucel EF)	2,0 mg	-----
Calciumlactat x 5 H ₂ O	90,0 mg	-----
Milchsäure	35,0 mg	-----
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	128,0 mg	60,0 mg
Kollidon CL	12,0 mg	-----
Aerosil 200	7,0 mg	1,6 mg
Magnesiumstearat	7,0 mg	2,0 mg

Mit den vorstehend angegebenen Bestandteilen wird die erste Schicht in Analogie zu Beispiel 1 granuliert. Die clindamycinhaltige Schicht wird nicht granuliert, sondern direkt mit dem Granulat der ersten Schicht zu einer Zweischichttablette verpreßt.

Beispiel 10:

Tablette mit Brausesatz (Einschicht):

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin-HCL (entspricht 20 mg Clindamycin)	22,7 mg
Lactose D20	265,0 mg
Maisstärke	33,3 mg
HPC (Klucel EF)	2,0 mg
Calciumlactat x 5 H ₂ O	90,0 mg
Milchsäure	35,0 mg
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)	120,0 mg

Citronensäure	50,0 mg
Adipinsäure	10,0 mg
Aerosil 200	7,0 mg
Magnesiumstearat	7,0 mg
Natriumhydrogencarbonat	30,0 mg

Clotrimazol, Clindamycin-HCl, Lactose, Maisstärke, HPC, Calciumlactat und Milchsäure werden in einem Wirbelschichtgranulator granuliert.

Das erhaltene Granulat wird mit den übrigen Brause- und/ oder Zerfallskomponenten sowie mit mikrokristalliner Cellulose, Magnesiumstearat und Aerosil gemischt und zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 11:

Vaginalcreme:

Eine Appliziereinheit beträgt 5 Gramm. Diese enthält 100 mg Clotrimazol und 20 mg Clindamycin.

Ein Gramm Creme ist entsprechend zusammengesetzt:

Clotrimazol	20,0 mg
Clindamycin-HCl (entspricht 4 mg Clindamycin)	4,54 mg
Sorbitanmonostearat	20,0 mg
Polysorbat 60 (Tween 60)	15,0 mg
Cetylpalmitat (Cutina CP-A)	30,0 mg
Dickflüssiges Paraffin	130,46 mg
Cetylstearylalkohol	100,0 mg
Benzylalkohol	10,0 mg
Gereinigtes Wasser	670,0 mg

Beispiel 12:

Ovulum (100/20):

Pro Ovulum werden folgende Bestandteile zusammengefügt:

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin- HCl (entspricht 20 mg Clindamycin)	22,7 mg
Calciumlactat x 5H ₂ O	77,3 mg
Gelantine	250,0 mg
Gereinigtes Wasser	250,0 mg
Glycerol	1250,0 mg

Beispiel 13:

Ovulum (100/20):

Pro Ovulum werden folgende Bestandteile zusammengefügt:

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin- HCl (entspricht 20 mg Clindamycin)	22,7 mg
Calciumlactat x 5H ₂ O	77,3 mg
Macrogol 400	1000,0 mg
Macrogol 6000	800,0 mg
Milchsäure	200,0 mg

Beispiel 14:

Ovulum/ Suppositorium

Pro Ovulum werden folgende Bestandteile zusammengefügt:

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin- HCl (entspricht 20 mg Clindamycin)	22,7 mg
Calciumlactat x 5H ₂ O	77,3 mg
Hartfett	1800,0 mg

Beispiel 15:

Ovulum (100/20):

Pro Ovulum werden folgende Bestandteile zusammengefügt:

Clotrimazol	100,0 mg
Clindamycin- HCl (entspricht 20 mg Clindamycin)	22,7 mg
Calciumlactat x 5H ₂ O	77,3 mg
Hartfett	1780,0 mg
Cetomacrogol 1000	20,0 mg

Beispiel 16:

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung wurde in einer Studie bei 25 Patientinnen angewandt. Bei diesen 25 Patientinnen wurde in 20 Fällen eine bakterielle Mischinfektion, in 3 Fällen eine Mischinfektion, hervorgerufen durch Bakterien und Pilze und in 2 Fällen eine reine Pilzinfektion festgestellt.

Nach einer 6-tägigen Therapie frisch zubereiteten Vaginalovula, die 20 mg Clindamycin und 100 mg Clotrimazol enthielten, wurde bei 23 Patientinnen eine vollständige Ausheilung der Infektion erzielt. Es konnten des weiteren keine Sekundärinfektionen festgestellt werden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend als aktive Bestandteile Clindamycin und Clotrimazol und mindestens einen pharmazeutisch annehmbaren Träger dafür.
2. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 zur Verwendung bei der Behandlung von vaginalen Infektionen.
3. Pharmazeutische Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2 bei welcher die Formulierung für eine vaginale Verabreichung adaptiert ist.
4. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin die Mengen an aktiven Bestandteilen 10 bis 80 mg Clindamycin und 50 bis 150 mg Clotrimazol pro Applikationseinheit, vorzugsweise 20 bis 50 mg Clindamycin und 50 bis 100 mg Clotrimazol pro Applikationseinheit, insbesondere 20 mg Clindamycin und 100 mg Clotrimazol pro Applikationseinheit betragen.
5. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der vorhergehenden Ansprüche in Form einer Einschichttablette, Brausetablette, Zweischichttablette, Dreischichttablette, Vaginalring, Suppositorium oder Ovulum zur vaginalen Applikation.
6. Pharmazeutische Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4 in Form einer halbfesten Formulierung.

7. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, bei dem man die aktiven Bestandteile Clindamycin und Clotrimazol mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Träger vereinigt.

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTÜM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation⁶ : A61K 31/71		A3	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/09964 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 4. März 1999 (04.03.99)		
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05454		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).			
(22) Internationales Anmeldedatum: 27. August 1998 (27.08.98)					
(30) Prioritätsdaten: 197 37 348.8 27. August 1997 (27.08.97) DE					
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): HEXAL AG [DE/DE]; Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).					
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): VULPESCU, Dan-Gabriel [DE/DE]; Parkstrasse 11, D-27580 Bremerhaven (DE). FREUDENSPRUNG, Brigitte [DE/DE]; Hexal AG, Industriestrasse 25, D-83607 Holzkirchen (DE).		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i> <i>Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>			
		(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 10. Juni 1999 (10.06.99)			
(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING CLINDAMYCIN AND CLOTRIMAZOL FOR TREATING VAGINAL INFECTIONS					
(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG ENTHALTEND CLINDAMYCIN UND CLOTRIMAZOL, ZUR BEHANDLUNG VAGINALER INFektION					
(57) Abstract The invention relates to a new pharmaceutical composition containing clindamycin and clotrimazol used for the treatment of vaginal infections.					
(57) Zusammenfassung Die Erfindung betrifft eine neue pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Clindamycin und Clotrimazol zur Anwendung bei vaginalen Infektionen.					

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

I - International Application No

PCT/EP 98/05454

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K31/71

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 318 853 A (AYER DONALD E ET AL) 9 March 1982 see column 6, line 44-51 ---	1-3,7
X	US 5 160 737 A (FRIEDMAN MICHAEL ET AL) 3 November 1992 see column 12, line 16-19; claim 1 see column 13, line 34-41 see column 13, line 54-67 see column 14, line 37-43 see column 21, line 45-51 see column 18, line 34-39 ---	1-3,7
X	HAY: "Recurrent Bacterial Vaginosis" DERMATOLOGIC CLINICS, vol. 16, no. 4, October 1998, pages 769-773, XP002098563 see page 772, left-hand column ---	1,2,7

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 March 1999

Date of mailing of the international search report

13/04/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Kanbier, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05454

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SOBEL: "Vaginal Infections in Adult Women" THE MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA; vol. 74, no. 6, November 1990, pages 1573-1602, XP002098564 see page 1593 - page 1594 see page 1585 see page 1592 -----	1,2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 98/05454

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Observation: Although Claim(s) 1-7 relate(s) to a method for treatment of the human/animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05454

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 4318853	A 09-03-1982	AU 538883 B AU 6651381 A BE 887323 A CA 1155108 A CH 644614 A DE 3102397 A DK 39281 A FR 2475048 A GB 2070016 A, B GR 73511 A JP 56122398 A NL 8100467 A PH 16525 A PH 19579 A SE 8100563 A US 4336200 A US 4444689 A US 4427591 A ZA 8100018 A		30-08-1984 06-08-1981 30-07-1981 11-10-1983 15-08-1984 24-12-1981 01-08-1981 07-08-1981 03-09-1981 07-03-1984 25-09-1981 01-09-1981 10-11-1983 26-05-1986 01-08-1981 22-06-1982 24-04-1984 24-01-1984 27-01-1982
US 5160737	A 03-11-1992	US 5330746 A AU 631655 B AU 5766790 A CA 2019410 A EP 0404558 A IL 94749 A JP 3128316 A US 5438076 A US 5648399 A US 5639795 A AT 105170 T DE 69008555 D DE 69008555 T EP 0381445 A US 5849266 A US 5139768 A US 5403577 A AT 109656 T AU 663005 B AU 638967 B AU 4895490 A CA 2008772 A DE 69011353 D DE 69011353 T DK 381446 T EP 0381446 A ES 2057368 T JP 3002126 A US 5116603 A		19-07-1994 03-12-1992 17-01-1991 21-12-1990 27-12-1990 24-01-1995 31-05-1991 01-08-1994 15-07-1997 17-06-1997 15-05-1994 09-06-1994 18-08-1994 08-08-1990 15-12-1998 18-08-1992 04-04-1995 15-08-1994 21-09-1995 15-07-1993 09-08-1990 31-07-1990 15-09-1994 15-12-1994 03-10-1994 08-08-1990 16-10-1994 08-01-1991 26-05-1992

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05454

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/71

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 318 853 A (AYER DONALD E ET AL) 9. März 1982 siehe Spalte 6, Zeile 44-51 ---	1-3, 7
X	US 5 160 737 A (FRIEDMAN MICHAEL ET AL) 3. November 1992 siehe Spalte 12, Zeile 16-19; Anspruch 1 siehe Spalte 13, Zeile 34-41 siehe Spalte 13, Zeile 54-67 siehe Spalte 14, Zeile 37-43 siehe Spalte 21, Zeile 45-51 siehe Spalte 18, Zeile 34-39 ---	1-3, 7
X	HAY: "Recurrent Bacterial Vaginosis" Dermatologic Clinics, Bd. 16, Nr. 4, Oktober 1998, Seiten 769-773, XP002098563 siehe Seite 772, linke Spalte ---	1, 2, 7 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

31. März 1999

13/04/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Kanbier, D

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

I - nationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05454

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	SOBEL: "Vaginal Infections in Adult Women" THE MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA, Bd. 74, Nr. 6, November 1990, Seiten 1573-1602, XP002098564 siehe Seite 1593 - Seite 1594 siehe Seite 1585 siehe Seite 1592 -----	1,2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05454

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Bemerkung: Obwohl der(die) Anspruch(üche) 1-7
sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen
Körpers bezieht(en), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich
auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen,
daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
 Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

I: Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05454

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 4318853	A 09-03-1982	AU 538883	B	30-08-1984
		AU 6651381	A	06-08-1981
		BE 887323	A	30-07-1981
		CA 1155108	A	11-10-1983
		CH 644614	A	15-08-1984
		DE 3102397	A	24-12-1981
		DK 39281	A	01-08-1981
		FR 2475048	A	07-08-1981
		GB 2070016	A, B	03-09-1981
		GR 73511	A	07-03-1984
		JP 56122398	A	25-09-1981
		NL 8100467	A	01-09-1981
		PH 16525	A	10-11-1983
		PH 19579	A	26-05-1986
		SE 8100563	A	01-08-1981
		US 4336200	A	22-06-1982
		US 4444689	A	24-04-1984
		US 4427591	A	24-01-1984
		ZA 8100018	A	27-01-1982
US 5160737	A 03-11-1992	US 5330746	A	19-07-1994
		AU 631655	B	03-12-1992
		AU 5766790	A	17-01-1991
		CA 2019410	A	21-12-1990
		EP 0404558	A	27-12-1990
		IL 94749	A	24-01-1995
		JP 3128316	A	31-05-1991
		US 5438076	A	01-08-1994
		US 5648399	A	15-07-1997
		US 5639795	A	17-06-1997
		AT 105170	T	15-05-1994
		DE 69008555	D	09-06-1994
		DE 69008555	T	18-08-1994
		EP 0381445	A	08-08-1990
		US 5849266	A	15-12-1998
		US 5139768	A	18-08-1992
		US 5403577	A	04-04-1995
		AT 109656	T	15-08-1994
		AU 663005	B	21-09-1995
		AU 638967	B	15-07-1993
		AU 4895490	A	09-08-1990
		CA 2008772	A	31-07-1990
		DE 69011353	D	15-09-1994
		DE 69011353	T	15-12-1994
		DK 381446	T	03-10-1994
		EP 0381446	A	08-08-1990
		ES 2057368	T	16-10-1994
		JP 3002126	A	08-01-1991
		US 5116603	A	26-05-1992